AVERTISSEMENT: La Pharmacie tient en stock différents médicaments étrangers dont la notice d'information n'est pas forcément en français. Afin de faciliter l'utilisation de ces produits, nous mettons à disposition ci-après une notice à but d'information en français sans valeur légale. Les informations sont reproduites sans modifications de sources diverses et concernent soit le produit en stock, soit un produit similaire disponible sur le marché français.

Pour plus d'informations, veuillez consulter l'Assistance pharmaceutique au 31 080.

Produit HUG : LEUKERAN® cpr 2mg (1 x 25)

DCI : chlorambucil

Code article : 428648

Provenance : Allemagne

Produit similaire : LEUKERAN® cpr 2mg

Source d'information : Compendium - Swissmedic (consulté le 01.2014)

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Leukeran®

PRO CONCEPTA ZUG

Composition
Principe actif: Chlorambucilum.

Excipients: Excipiens pro compresso obducto.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Comprimés pelliculés à 2 mg.

Indications/Possibilités d'emploi
Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et maladie de Waldenström.

Posologie/Mode d'emploi
Les comprimés pelliculés doivent être pris à jeun, une fois par jour ou en doses fractionnées (au moins une heure avant ou trois heures après les repas). Ils ne doivent pas être fractionnés ni mâchés. Se laver les mains immédiatement après avoir touché les comprimés pelliculés. Éviter toute inhalation de particules de comprimés (par exemple si un comprimé pelliculé est endommagé) ainsi que tout contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact avec la peau, laver la zone touchée à l'eau et au savon. En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

Pour les détails relatifs aux schémas posologiques, se reporter à la littérature en la matière.

Les indications qui suivent ont seulement une valeur d'information:

Maladie de Hodgkin
Pour le traitement palliatif de la maladie à un stade avancé, la dose recommandée est de 0,2 mg/kg/j en monothérapie pendant 4 à 8 semaines; la posologie sera réduite si d'autres thérapies ont été appliquées antérieurement (chimiothérapie ou radiothérapie). Leukeran est habituellement administré en association avec d'autres cytostatiques, à une dose plus faible, selon différents schémas posologiques.

Lymphome non hodgkinien
La dose initiale est de 0,1–0,2 mg/kg par jour pendant 4 à 8 semaines environ en monothérapie. Pour le traitement d'entretien, la dose est réduite ou administrée de façon intermittente.

Leukeran est utilisable en monothérapie contre les lymphomes non hodgkiniens de faible malignité.

Leucémie lymphoïde chronique
Le traitement par Leukeran est habituellement mis en place lorsque le patient présente soit des symptômes de diminution de la fonction médullaire, soit en présence d'une réduction de la fonction médullaire visible sur l'hémogramme (cependant pas devant une insuffisance médullaire). Les patients présentant une défaillance médullaire doivent d'abord être traités à la prednisolone. Le traitement avec Leukeran ne doit être mis en place qu'après avoir obtenu une régénération démontrable de la moelle osseuse. En présence d'une leucémie lymphoïde chronique nécessitant un traitement, le patient peut être traité avec Leukeran seul ou en association avec des stéroïdes. Leukeran peut être administré chaque jour ou de façon intermittente. La dose initiale est de 0,15 mg/kg par jour jusqu'à ce que les leucocytes aient baissé en dessous de 10'000/mm³, la dose étant ensuite réduite à 0,1 mg/kg par jour. La dose doit être augmentée pour les traitements intermittents (voir la littérature).

Maladie de Waldenström
La dose initiale recommandée est de 6 à 12 mg par jour jusqu'à ce qu'une leucopénie s'établisse, puis 2 à 8 mg par jour pendant une durée indéfinie.

Recommandations posologiques particulières

Insuffisance rénale
Il n'existe pas d'études cliniques de détermination de la dose en cas d'insuffisance rénale. Dans la mesure où moins de 1% du principe actif et de ses métabolites PAAM sont excrétés par voie rénale et où l'élimination semble indépendante de la fonction rénale, il n'est pas indispensable d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale. Un contrôle fréquent des symptômes de toxicité est toutefois nécessaire.

Insuffisance hépatique
Il n'existe pas de données suffisantes pour une recommandation de dose.

Le chlorambucil est métabolisé principalement par le foie. Une réduction de la dose doit donc être envisagée pour les patients présentant une insuffisance hépatique grave et un contrôle fréquent des symptômes de toxicité est nécessaire.

Enfants et adolescents
Le chlorambucil peut être employé dans la maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens. Les doses recommandées sont les mêmes que pour les adultes.

Contre-indications
Hypersensibilité au chlorambucil ou à l'un des excipients. Grossesse et allaitement.

Mises en garde et précautions
Le chlorambucil doit être prescrit par un médecin ayant l'expérience de l'usage des cytostatiques.

Dépression médullaire
Leukeran provoque une dépression médullaire et nécessite donc un contrôle de la formule sanguine et une adaptation de la dose, voire une pause transitoire dans le traitement si nécessaire. La dépression médullaire peut d'ailleurs avoir un caractère cumulatif et s'accentuer même après l'arrêt du traitement.

À dose thérapeutique, Leukeran réduit le nombre de lymphocytes. Il n'a que peu d'effet sur le nombre de leucocytes neutrophiles et de plaquettes ou sur le taux d'hémoglobine.

Il n'est pas indispensable d'arrêter Leukeran dès les premiers signes de baisse des leucocytes neutrophiles. On gardera toutefois à l'esprit que cette baisse peut se poursuivre pendant 10 jours, voire plus, après l'administration de la dernière dose.

En cas d'hypoplasie ou de myélo-infiltration lymphocytaire, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg.

Leukeran ne doit pas être administré peu de temps après une radiothérapie ou après l'administration d'autres cytotoxiques.

Crises convulsives
Les patients présentant un syndrome néphrotique, ceux auxquels Leukeran est administré de façon intermittente à forte dose et ceux qui ont des antécédents d'épilepsie doivent être strictement surveillés car le risque de crise convulsive est accru.

Vaccinations
Les vaccinations administrées pendant un traitement par Leukeran peuvent être rendues inefficaces par l'immunosuppression induite par ce traitement. En raison du risque d'infection, la vaccination par des vaccins vivants est déconseillée.

Effets mutagènes et carcinogenèse
Le chlorambucil peut endommager les chromosomes humains (voir «Données précliniques»). Des tumeurs malignes secondaires aiguës ont été rapportées (en particulier leucémie aiguë et syndrome myélodysplasique), principalement après un traitement de longue durée. La comparaison de deux groupes de patientes souffrant de cancer de l'ovaire a montré que le traitement avec les cytostatiques alkylants (dont fait partie Leukeran) causait une nette augmentation de la fréquence des leucémies aiguës. Après un traitement prolongé de carcinomes mammaires ayant utilisé Leukeran à titre d'adjuvant, quelques rares cas de leucémie myéloïde aigüe ont été signalés. L'administration de Leukeran en cas de cancer de l'ovaire ou du sein n'est pas indiquée. Dans l'ensemble, la décision de mettre

en place un traitement par le chlorambucil doit être prise après en avoir rigoureusement pesé les avantages face au risque possible de pathologies malignes.

Fertilité

Leukeran peut inhiber les fonctions ovariennes et causer une aménorrhée.

Des cas d'azoospermie ont été signalés à la suite d'un traitement par le chlorambucil; une dose totale de 400 mg ou plus semble toutefois nécessaire pour obtenir cet effet. La production de spermatozoïdes semble s'être rétablie, dans une mesure variable, chez des patients porteurs de lymphomes traités avec une dose totale de 410 à 2600 mg de chlorambucil.

Interactions

Il n'existe pas d'études cliniques concernant les interactions.

Les analogues des purines (par ex. fludarabine, pentostatine et cladribine) potentialisent la cytotoxicité du chlorambucil *in vitro*. La signification clinique de cette observation n'est cependant pas déterminée.

Grossesse / Allaitement

Le chlorambucil est potentiellement tératogène. Leukeran est donc contre-indiqué pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre (voir «Contre-indications»). Les femmes en âge d'enfanter nécessitant un traitement par Leukeran doivent employer une méthode de contraception sûre. Le chlorambucil ayant des propriétés mutagènes (cf. «Données précliniques»), des mesures de contraception adaptées s'imposent également en cas de traitement du partenaire par Leukeran.

On ne sait pas si le chlorambucil et ses métabolites passent dans le lait maternel. Leukeran est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. «Contre-indications») et il convient d'arrêter l'allaitement avant l'instauration d'un traitement par Leukeran.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de Leukeran sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. En raison des effets secondaires du médicament (nausées, vomissements, crises convulsives), la plus grande prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Le patient et son médecin doivent évaluer ensemble s'il est judicieux de se livrer à ces activités.

Effets indésirables

Le principal effet secondaire est la dépression médullaire. À dose thérapeutique, Leukeran réduit le nombre de lymphocytes. Il n'a que peu d'effet sur le taux des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes ainsi que sur la concentration d'hémoglobine.

Indications de fréquence: très fréquents: ≥1/10, fréquents: ≥1/100 et <1/10, occasionnels: ≥1/1000 et <1/100, rares: ≥1/10'000 et <1/1000, très rares: <1/10'000.

Néoplasmes, bénins et malins (cystes et polypes inclus)

Fréquents: malignités hématologiques secondaires aigües (en particulier la leucémie et syndrome myélodysplasique), surtout après un traitement prolongé.

Troubles du système sanguin et lymphatique

Très fréquents: leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, pancytopénie, dépression médullaire.

Fréquents: anémie.

Très rares: insuffisance médullaire irréversible.

Troubles du système immunitaire

Rares: réactions allergiques telles qu'urticaire et oedème angio-neurotique après la première dose ou d'une dose d'entretien.

Troubles du système nerveux

Fréquents: crises convulsives chez l'enfant avec syndrome néphrotique.

Rares: crises convulsives focales et/ou généralisées chez l'enfant et l'adulte.

Très rares: tremblement, myoclonie, neuropathie périphérique.

Voies aériennes
Très rares: fibrose pulmonaire interstitielle, pneumonie interstitielle.

Troubles gastrointestinaux
Fréquents: nausées, vomissements, diarrhée, stomatite.

Troubles fonctionnels hépatiques et biliaires
Rares: toxicité hépatique, ictère.

Troubles fonctionnels cutanés et hypodermiques
Occasionnels: éruptions cutanées.

Rares: syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Troubles rénaux et urinaires
Très rares: cystite non bactérienne.

Troubles généraux
Rares: fièvre médicamenteuse.

Surdosage
L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté après un surdosage accidentel de chlorambucil est une pancytopénie réversible. Des symptômes neurologiques tels que agitation et ataxie allant jusqu'aux symptômes du grand-mal ont également été observés. Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote au chlorambucil, les mesures à prendre doivent être adaptées aux symptômes, avec si nécessaire transfusions sanguines sous contrôle fréquent de la formule sanguine.

Propriétés/Effets
Code ATC: L01AA02

Le chlorambucil est un cytostatique alkylant. Il intervient dans la réplication de l'ADN et induit également une apoptose par accumulation de p53 cytosolique suivie de l'activation d'un promoteur d'apoptose (Bax), inhibant ainsi la prolifération des tissus à croissance particulièrement rapide.

L'effet cytotoxique du chlorambucil est dû aussi bien au chlorambucil lui-même qu'à son principal métabolite, l'acide 4-(bis[2-chloroéthyl]aminophényl)acétique (phenylacetic acid mustard, PAAM) (voir «Pharmacocinétique»).

Mécanisme de résistance
Le chlorambucil n'est pas un substrat de la protéine de résistance multimédicamenteuse 1 (MRP1 ou ABCC1), mais ses conjugués au glutathion sont bien des substrats de la MRP1 (ABCC1) et de la MRP2 (ABCC2).

Pharmacocinétique
Absorption
Après administration par voie orale, le chlorambucil est rapidement et presque entièrement résorbé. Sa biodisponibilité est fortement variable selon les individus.

L'absorption du chlorambucil est réduite s'il est pris après un repas: le délai médian jusqu'à C_{max} est allongé de plus de 100%, la concentration maximale plasmatique réduite de plus de 50% et l'aire sous la courbe moyenne (0–infini) réduite d'environ 27% (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Distribution
Le chlorambucil a un volume de distribution d'environ 0,14–0,24 l/kg. Il se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (98%). Il est également adsorbé et absorbé par les érythrocytes. Son passage dans le liquide céphalorachidien n'a pas été étudié chez l'homme. Chez le rat, on n'a retrouvé dans l'encéphale que de faibles quantités de chlorambucil et de ses métabolites. Leukeran franchit probablement la barrière placentaire car il existe des indices de pouvoir tératogène. On ne sait pas si le chlorambucil et ses métabolites passent dans le lait maternel.

Métabolisme

Le chlorambucil est métabolisé dans une large mesure par le foie et transformé par monodichloroéthylation et β-oxydation en son métabolite principal actif, l'acide bis-2-chloroéthyl-2(4-aminophényl)acétique (phenylacetic acid mustard, PAAM). Le chlorambucil et le PAAM sont décomposés *in vivo* avec formation de dérivés monohydroxy et dihydroxy. Le chlorambucil réagit en outre avec le glutathion pour donner des conjugués mono- et diglutathionyle.

Après administration orale d'environ 0,2 mg/kg de chlorambucil, le PAAM est détectable dans le plasma après 15 minutes seulement chez certains patients; la concentration plasmatique moyenne corrigée par la dose (C_{max}) de 306 ± 73 ng/ml est atteinte en 1 à 3 heures.

Élimination
La demi-vie d'élimination terminale du chlorambucil est comprise entre 1,3 et 1,5 h et celle de son métabolite principal le PAAM est de 1,8 h. Le chlorambucil est presque entièrement éliminé dans les urines sous la forme de ses métabolites. Moins de 1% de la dose est excrété dans l'urine sous la forme inchangée de chlorambucil et de PAAM. Le reste de la dose est principalement éliminé sous la forme des dérivés monohydroxy et dihydroxy.

Cinétique dans des situations cliniques particulières
Aucune donnée n'est disponible sur les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'enfant et l'adolescent.

Données précliniques
Mutagenèse et carcinogenèse
Comme les autres cytotoxiques, le chlorambucil est génotoxique et mutagène dans les essais *in vitro* et *in vivo*. Des mutations chromosomiques ont été observées chez des patients traités par le chlorambucil. Le chlorambucil est carcinogène chez l'animal et chez l'homme.

Toxicité pour la reproduction
Il a été démontré chez le rat que le chlorambucil altère la spermatogenèse et provoque une atrophie testiculaire.

Dans les études de toxicité sur la reproduction, il a été démontré que le chlorambucil provoque chez la souris et le rat des anomalies du développement foetal: queue raccourcie et tordue, microcéphalie et anencéphalie, anomalies des doigts (y compris ectrodactylie, brachydactylie, syndactylie, polydactylie), anomalies des os longs tels que raccourcissement, absence d'un ou plusieurs membres, agénésie osseuse. Le chlorambucil a également provoqué des anomalies rénales chez le rat.

Remarques particulières
Conservation
Le médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée par «EXP» sur l'emballage.

Consignes particulières de conservation
Conserver au réfrigérateur (2–8 °C) hors de portée des enfants, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Remarques concernant la manipulation
Observer les consignes concernant les agents cytostatiques lors de la manipulation et de l'élimination de Leukeran (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Numéro d'autorisation
23426 (Swissmedic).

Présentation
Leukeran 2 mg cpr pell 25. (A)

Titulaire de l'autorisation
Pro Concepta Zug SA, 6300 Zug.

Mise à jour de l'information
Juin 2011.